FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 409

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alice, Elisabeth JUGE

Née le 27 Août 1938 à CASABLANCA

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

FLUORESCENCE DES TUMEURS MALIGNES EN LUMIÈRE DE WOOD APRÈS ADMINISTRATION DE TETRACYCLINE. APPLICATION AUX TUMEURS CUTANÉES

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alice, Elisabeth JUGE

Née le 27 août 1938 à Casablanca

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement

le

-:-

FLUORESCENCE DES TUMEURS MALIGNES EN LUMIERE DE WOOD APRES ADMINISTRATION DE TETRACYCLINE. APPLICATION AUX TUMEURS CUTANEES

-:-

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN	Georges BROUET
1er assesseur	Daniel BARGETON
2e assesseur	Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

MM.

Biophysique médicale	
à titre personnel	KELLERSHOHN (L)
- -	GOUGEROT (L)
- -	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R) / TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
à titre personnel	RACADOT (J)
Microbiologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P)
à titre personnel	BARBIET (P)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
à titre personnel	LOEPER (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R) / LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) / MALMEJAC (J) / PARROT (J)
à titre personnel	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale	BUGE (A) / BRICAIRE (H) / CORNET (A) / HOUSSET (E) / LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale	
à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

MM.

Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)
- - -	BOUSSER (J)
- - -	DREYFUS (B)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Cochin	PEQUIGNOT (H)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Cliniques médicales — -	CONTE (M)
Cliniques médicales — -	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
à titre personnel	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)
à titre personnel	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H)
à titre personnel	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R)
à titre personnel ..... POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BROUET (G)
à titre personnel ..... KREIS (B)
- - ..... MEYER (A)

Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A)

Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M) LEFEBVRE (J)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
à titre personnel ..... FISCHGOLD (H)
- - ..... TUBIANA (M)
- - ..... CHERIGIE (E)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)

Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) KUSS (R) N...

à titre personnel ..... RAMADIER (J)

Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
à titre personnel ..... BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R)
à titre personnel ..... POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BROUET (G)
à titre personnel ..... KREIS (B)
- - ..... MEYER (A)

Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A)

Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M) / LEFEBVRE (J)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
à titre personnel ..... FISCHGOLD (H)
- - ..... TUBIANA (M)
- - ..... CHERIGIE (E)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)

Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) / KUSS (R) / N...
à titre personnel ..... RAMADIER (J)

Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
à titre personnel ..... BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale	CECCAL (P) HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET (J) GREMY (F) PELLERIN (P)
Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mme FORGET (F) Mlles DUMAITRE (P), LAURENT(H),LE NOIR(G)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon FRERE

A la mémoire de ma MERE

A mes GRAND-PARENTS

Aux MIENS, à mes AMIS

A mon Maître le Professeur R. DEGOS

Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d' accepter la présidence
de cette thèse

Qu'il trouve ici le témoignage
de ma profonde reconnaissance
pour son accueil bienveillant
et pour le précieux enseigne-
ment qu'il m'a dispensé

A Monsieur le Professeur Agrégé CIVATTE

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et guidée dans
sa rédaction

Qu'il trouve ici l'expression
de ma respectueuse et
fidèle reconnaissance

A Monsieur le Professeur Agrégé TOURAINE

En témoignage de ma gratitude
pour son enseignement et
sa bienveillance à mon
égard

A mes Maîtres d'EXTERNAT

Monsieur le Docteur RONDEPIERRE

Monsieur le Professeur MERKLEN

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Professeur DUPERRAT

FLUORESCENCE DES TUMEURS MALIGNES EN LUMIERE DE WOOD APRES ADMINISTRATION DE TETRACYCLINE

APPLICATION AUX TUMEURS CUTANEES

-:-

INTRODUCTION

-:-

Parmi les multiples applications, médicales ou non, de la lumière de Wood, il en est une dont on a souvent parlé et qu'on a toujours beaucoup délaissée : la fluorescence des tumeurs malignes. Dès 1929, Margarot et Devèze mentionnaient "l'éclat jaunâtre des surfaces cancéreuses" en lumière de Wood. Gougerot en 1946 parlait de la "fluorescence charbon ardent" des épithéliomas spino-cellulaires de la peau et des muqueuses. Ronchese en 1954 étudia en détail cette fluorescence particulière et la reproduisit sur des photographies en couleurs.

Mais en 1957 Rall et ses collaborateurs introduisent la fluorescence artificielle des tumeurs malignes, c'est à dire induite par l'administration de tétracycline. Ils ont établi qu'elle demeurait beaucoup plus longtemps dans les tissus qui présentaient une grande activité caryocinétique : tissu tumoral, tissu osseux et dentaire (épiphyses fertiles, germes dentaires).

Par la suite diverses études ont été entreprises pour appliquer ce phénomène au diagnostic des cancers : cancers gastriques, vésicaux, pleuro-pulmonaires et bronchiques, osseux, cérébraux, oculaires, vulvaires.

En dermatologie Lipnik a étudié l'applica-

tion locale de cycline pour le diagnostic des tumeurs malignes cutanées, test qu'il réfuta plus tard. Donsky en 1965 a fait un rapport détaillé sur la fluorescence provoquée des épithéliomas spino-cellulaires en lumière de Wood, après administration orale de tétracycline et de déméthyl chlortetracycline (Mexocine).

L'objet de notre étude a été d'observer la fluorescence de quelques tumeurs cutanées, qu'on peut rencontrer en dermatologie courante, fluorescence provoquée par une injection unique de tétracycline intraveineuse (transcycline). Notre expérimentation a porté sur 17 cas de tumeurs cutanées, dont 10 évoquaient cliniquement un épithélioma spino-cellulaire.

Les résultats du test à la transcycline ne nous semblent pas décevants, surtout si l'on considère qu'il s'agit d'un examen rapide, facile à faire, et que de toute façon il n'est pas destiné à supplanter l'examen histologique.

D'autres applications de l'oncotropisme des cyclines sont séduisantes mais encore inexploitées : en particulier emploi d'un radioisotope de tétracycline pour le diagnostic et même la thérapeutique des cancers.

-:-

GENERALITES

-:-

1) Fluorescence et lumière de Wood.

Certains corps purs (huiles, pétroles) ou certaines solutions (sulfate de quinine, éosine, esculine) émettent dans toutes les directions quand ils sont éclairés des radiations dont la composition spectrale diffère notablement de la lumière incidente.

Il s'agit d'un phénomène qui diffère essentiellement de la diffusion en ce que la lumière a été absorbée par la molécule avant d'être réémise. Il en résulte que la lumière de fluorescence n'est pas polarisée comme la lumière diffusée.

En outre la fluorescence n'est pas un phénomène entièrement instantané. Elle persiste un certain temps après l'illumination, et il y a tous les intermédiaires entre les fluorescences extrêmement brèves (inférieures à 1/2 millionnième de seconde) et les fluorescences qui se prolongent longtemps, donnant lieu au phénomène de la phosphorescence.

Suivant la loi de Stokes, la longueur d'onde du rayonnement émis serait supérieure ou au plus égale à celle du rayonnement excitateur. Ainsi s'expliquerait ce fait que ce sont surtout les radiations violettes ou ultra-violet-

tes qui sont les plus aptes à exciter des radiations visibles.

En fait les bandes d'émission et d'absorption du corps fluorescent peuvent un peu empiéter l'une sur l'autre mais le maximum d'absorption de la lumière excitatrice correspond toujours à une longueur d'onde inférieure à celle du maximum d'émission.

Un grand nombre de substances organiques deviennent fluorescentes par exposition aux radiations ultra-violettes. Les laits de chèvre et de vache fraîchement tirés ont une fluorescence jaune. Les taches de sang, de salive, de sperme ont une fluorescence caractéristique qu'on utilise en médecine légale pour identification.

La fluorescence produite par la lumière ultra-violette s'observe beaucoup mieux si l'on absorbe la partie lumineuse du spectre excitateur.

On emploie à cet effet un écran de Wood constitué par un verre à l'oxyde de nickel qui transmet presque exclusivement la radiation 0,365 µ. On place devant la lampe à vapeur de mercure un écran à l'oxyde de nickel qui ne laisse passer que les radiations comprises entre 0,38 µ et 0,33 µ. On constate alors que sous l'action de la lumière de Wood un grand nombre de substances émettent une belle fluorescence. On a étudié la fluorescence des tissus normaux et pathologiques sous l'influence de ces radiations. Les résultats en sont intéressants pour le diagnostic de certaines dermatoses même latentes (épidermomycoses, psoriasis, dégénérescences malignes).

2) Fluorescence spontanée des cancers spino-

cellulaires :

En 1929 Margarot et Devèze faisaient une publication sur "la lumière de Wood en dermatologie". Ils y étudiaient l'aspect des téguments normaux, l'aspect des téguments malades (dyschromies, kératoses, parakératoses, teignes, épidermomycoses), enfin les "fluorescences rouges" : "d'une façon générale les pertes de substance se détachent en noir. Leur fond peut cependant briller d'un éclat vert clair ou jaunâtre, en particulier lorsqu'il s'agit de surfaces cancéreuses. Nos examens nous ont permis d'observer parfois une teinte orangée en pareil cas". Ils concluaient : "l'application de ces données générales à la pratique dermatologique permet de considérer dès à présent l'examen des téguments en lumière ultra paraviolette comme une méthode de diagnostic intéressante, à la condition de ne lui demander que ce qu'elle peut donner".

En 1938 Gougerot reprenait cette étude de "l'utilité de la lumière de Wood en dermatologie". Il abordait le problème du diagnostic des préradiodermites, de la présence de pigment mélanique profond dans un naevus ou une cicatrice et laissait en suspens celui du diagnostic des tumeurs mycosiques.

C'est en 1954 que fut publié le rapport de Ronchese sur "la fluorescence rouge orangée des surfaces cancéreuses nécrosées sous lumière de Wood".

"La fluorescence rouge, charbon ardent" très particulière des carcinomes épidermoïdes ulcérés, contrastant avec la non fluorescence des épithéliomas basocellulaires ulcérés, a été étudiée par Gougerot et Patté en 1939. Ils rapportent que Policard en 1924 avait

observé une fluorescence rouge brique dans le cancer expérimental du rat dans 4 cas. Ils attribuent à Margarot et Devèze la première publication en 1929 sur la fluorescence des cancers spontanés. Ils citent Kürbler qui décrivit en 1931 une fluorescence rouge des cancers du cou, du sein, et du nez, et Thomas qui décrivit en 1934 une fluorescence rouge dans 2 cas de chloromes et de métastases cervicales de cette tumeur.

Gougerot et Patté dans un rapport antérieur (1938) avaient décrit la fluorescence rouge vermillon d'un épithélioma spino-cellulaire ulcéro-végétant. Dans leur rapport suivant (1939) ils disent avoir noté une fluorescence rouge charbon ardent dans 6 autres cas d'épithéliomas spino-cellulaires. Dans une communication personnelle du 10 décembre 1946 le Professeur Gougerot établissait que cette fluorescence particulière avait été constamment retrouvée dans les épithéliomas spino-cellulaires de la peau et des muqueuses buccales, génitales et cervicales".

Ronchèse citait en 1935, 50 observations cliniques de la "Tumor clinic of the Rhode Island Hospital" d'après lesquelles la fluorescence charbon ardent (soit rouge orange vif) était trouvée dans les seuls épithéliomas spino-cellulaires à un stade tardif, et ulcérés. Quant aux épithéliomas baso-cellulaires, même très ulcérés, quant aux furoncles, hémangiomes ulcérés, ulcères variqueux chroniques, même très envahissants et purulents, quant aux hyperplasies pseudo épithéliomateuses, lipomes ulcérés, gommes syphilitiques et tuberculeuses, granulomes végétants, ils ne se montraient jamais fluorescents, mais apparaissaient d'un violet sombre uniforme.

Et Ronchèse ajoutait : "La fluorescence est un phénomène de surface. En coupe, la tumeur n'est pas fluorescente au-dessous de la surface". Il attribuait le peu d'études faites au sujet de ce phénomène de fluorescence, depuis les premières observations faites quelques vingt ans auparavant, à la non possibilité de reproduire cette teinte si particulière sur les films en couleur. Et à l'aide d'un filtre spécial, il avait réussi à reproduire sur photos en couleurs, prises en lumière de Wood, la teinte qu'il décrivait. Il concluait qu'on possédait là un test de valeur pour le diagnostic clinique des épithéliomas spinocellulaires, ainsi que d'autres tumeurs cancéreuses, telles que fibrosarcomes de la face, adénocarcinomes ulcérés du sein. "On ne sait pas le rôle que jouent les cellules cancéreuses dans la production de cette fluorescence. Le seul fait connu est que cette fluorescence est particulière aux cancers ulcérés, nécrotiques et hautement malins". Toutefois, s'il n'avait pu reproduire cette fluorescence rouge à l'aide d'aucun produit chimique, ni pommade, ni culture microbienne, il faisait une réserve pour le calcium (calcite).

3) Fluorescence provoquée par les tétracyclines :

Le groupe des tétracyclines excitées par une radiation ultraviolette de 3665-3670 A émet une fluorescence caractéristique jaune d'or d'une longueur d'onde non encore fixée par personne, et évaluée empiriquement à environ 5.365 A. On peut la relever facilement et la photographier, sans difficultés excessives, par des appareillages très simples.

Rall et ses collaborateurs, en 1957, virent

à l'autopsie d'une patiente décédée d'un cancer du sein, une fluorescence jaune brillante quand la tumeur fut exposée à la lumière ultraviolette. Ils apprirent que la patiente avait été traitée par une tétracycline jusqu'à peu de jours avant sa mort, et ils tentèrent de reproduire cette fluorescence dans les tissus malins de patients et animaux auxquels ils avaient administré de la tétracycline. En étudiant la persistance de la tétracycline dans les différents tissus, ils remarquèrent qu'elle demeurait plus longtemps dans ceux qui présentaient une grande activité caryocinétique, surtout dans les tumeurs. Le phénomène était si évident qu'on pensa l'exploiter pour la discrimination "in vitro" et plus tard aussi "in vivo" entre les affections néoplasiques et inflammatoires.

On a prouvé que l'amas et la persistance de la tétracycline sont plus évidents dans les cellules néoplasiques à haut degré d'atypie que dans celles des tissus de granulation ou de prolifération dysréactive.

En 1963, Lipnik rapportait les premiers résultats d'un test de fluorescence des tumeurs cutanées. Son étude s'appliquait au diagnostic du cancer "in vivo" et avait pour but d'évaluer rapidement le potentiel malin des tumeurs cutanées. La solution test utilisée était une solution de déméthyl chlortétracycline 1 % et de cyanocobalamine 0,1 % (Il semble que la cyanocobalamine développe l'oncotropisme de la tétracycline). Les tumeurs suspectes en étaient badigeonnées et ensuite observées sous lumière de Wood, où elles possédaient une vive fluorescence jaune-vert. Une solution d'acide trichloracétique (4,9 %) était alors appliquée sur la surface tumorale. "Immédiatement la fluorescence disparaît, et,

si la tumeur est bénigne, ne réapparaît pas pendant un laps de temps de 10 secondes. Par contre, si la tumeur est maligne, la fluorescence persiste dans les granulations et les croûtes de la lésion, durant le même intervalle de temps".

Mais les investigations ultérieures n'ont pas confirmé les résultats qu'avait obtenu Lipnik.

Burrows publiait en 1964 les résultats de sa propre expérimentation, en appliquant la méthode de Lipnik, qui montraient un haut pourcentage de fausses négativités (43 %) et de fausses positivités (54 %).

En 1965, Donsky proposait l'administration systématique de tétracycline comme test de détection des épithéliomas spino-cellulaires cutanés.

Les patients prenaient, per os, soit de la tétracycline, soit de la déméthyl chlortétracycline, pendant 3 jours (en tout 3 g de tétracycline ou 1g,80 de déméthylchlortétracycline). L'examen en lumière de Wood était fait 48 heures après la dernière prise. Le test était positif si la tumeur montrait une fluorescence jaune vif ou jaune pâle, et négatif s'il n'y avait aucune fluorescence. Sur les 33 cas suspects étudiés il eut une seule fausse négativité, et une seule fausse positivité. Il observait que la fluorescence obtenue était beaucoup plus vive après l'administration de déméthyl chlortétracycline qu'après tétracycline, et que les 2 résultats erronés coïncidaient avec la prise de tétracycline. En étudiant 2 cas de maladie de Bowen cutanée, il observait qu'un seul était fluorescent ; or le patient dont le test était positif avait

reçu de la déméthylchlortétracycline, tandis que celui dont le test était négatif avait reçu de la tétracycline.

(Et de fait il n'y a rien de surprenant à ce que l'efficacité de la déméthylchlortétracycline soit plus grande en fluorescence sous lumière ultraviolette, étant donné son haut pouvoir photosensibilisateur).

Au total, la fluorescence jaune n'était retrouvée que dans les épithéliomas spino-cellulaires, à condition qu'il n'y ait pas interposition d'un écran épidermique intact entre la lumière du Wood et la tumeur. Les épithéliomas baso-cellulaires même ulcérés ne montraient pas de fluorescence. Il vait testé aussi plusieurs tumeurs bénignes plus ou moins ulcérées, qui n'avaient pas montré de fluorescence.

-:-

EXPERIMENTATION

-:-

Fluorescence provoquée par la transcycline intraveineuse.

Nous avons pour notre part étudié 17 cas de tumeurs cutanées suspectes d'être soit un épithélioma spino-cellulaire, soit un épithélioma baso-cellulaire.

1) Technique :

Les patients, vus pour la plupart en ambulatoire, ont reçu une injection de transcycline par voie intraveineuse (250 mg). L'examen en lumière de Wood est fait avant l'injection puis 1 heure et 24 heures après. Bien entendu toute application de topique est interdite (en particulier solution d'éosine ou pommade à l'auréomycine). Il est toujours préférable de déterger la lésion à l'aide de sérum physiologique. Le test est rendu plus précis par l'application de soluté d'acide trichloracétique à 4,9 % qui efface les fluorescences dues aux zones inflammatoires, puis de soluté bicarbonaté à saturation, qui souligne la fluorescence cancéreuse.

2) Observations cliniques :

1- H. Roman présentait depuis 6 mois une ulcération de la narine gauche qui avait

au début l'aspect d'un kérato-acanthome, diagnostic clinique confirmé par l'histologie. Mais loin d'évoluer vers la cicatrisation spontanée la lésion s'ulcérait de plus en plus. En raison du mauvais état veineux de ce patient, nous avons préféré lui administrer de la tétracycline per os (4 capsules de 250 mg en 4 prises espacées de 4 heures). L'examen a montré une fluorescence jaune vive, non homogène, de la lésion. Cette positivité du test et surtout l'évolution mutilante de la tumeur ont fait poser le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire, malgré l'histologie qui était toujours en faveur du diagnostic de kérato-acanthome.

2- S. Robert présentait derrière l'oreille droite une tumeur dure et infiltrée, de 1 cm 1/2 de diamètre environ. Elle existait depuis un an et ne grossissait que très lentement. Il n'y avait aucune ulcération. Le patient a reçu 250 mg de transcycline intraveineuse. L'examen en lumière de Wood ne montrait aucune fluorescence une heure après, non plus que 24 heures après.

Le diagnostic histologique était "épithélioma spino-cellulaire dyskératosique".

Ce résultat n'a rien de surprenant, puis que l'interposition d'un écran épidermique intact entre la tumeur et la lumière ultra-paraviolette masque toute fluorescence.

3- C. Jacques présentait 2 sortes de lésions :

a) une tumeur ulcérée et infiltrée de l'oreille gauche qui avait l'aspect clinique d'un épithélioma spino-cellulaire.

b) une petite tumeur érodée de la pommette

gauche, non infiltrée, à bordure "perlée" qui évoquait un épithélioma baso-cellulaire.

L'examen en lumière de Wood a montré, une heure et 24 heures après l'injection de transcycline, une fluorescence très nette et jaune de la tumeur de l'oreille. La tumeur de la pommette n'était pas fluorescente.

Le diagnostic histologique était :

a) épithélioma spino-cellulaire indifférencié.

b) épithélioma baso-cellulaire.

4- D. Saïd présentait sur la joue gauche une tumeur de 1 cm de diamètre environ, érythémato-squameuse et excoriée, évoquant un épithélioma plan cicatriciel. Il n'y avait pas de fluorescence en lumière de Wood, une heure et 24 heures après l'injection. Le diagnostic histologique était "épithélioma baso-cellulaire".

5- M. Lucien ; l'aspect clinique était celui d'un épithélioma baso-cellulaire pigmenté de la joue, que confirma l'aspect histologique.

L'injection de transcycline n'a provoqué aucune fluorescence en lumière de Wood.

6- P. Vladimir. Ce malade était hospitalisé pour tumeurs multiples dont le début remontait à un an environ. Il avait sur l'épaule gauche une volumineuse masse bourgeonnante et sanguinolente, dont le développement avait été assez rapide, absolument indolore, atteignant 6 cm de diamètre et 2 cm d'épaisseur. Sur le mamelon droit un placard squamo-croû-

teux, nettement limité par un ourlet filiforme kératosique, évoquait une maladie de Paget ou de Bowen. Enfin, sur le cuir chevelu, et sur le décolleté et l'abdomen, on observait plusieurs petites plaques, planes, nettement limitées, qui avaient l'aspect d'épithéliomas baso-cellulaires.

Après l'injection de transcycline, les examens en lumière de Wood ne montrèrent aucune fluorescence pour les lésions du mamelon, du cuir chevelu et de l'abdomen. La tumeur de l'épaule nous apparut faiblement fluorescente 1 heure après, et aucune fluorescence ne fut notable 24 heures après.

Le compte rendu histologique des biopsies pratiquées aux différents endroits était univoque :

1) lésions du cuir chevelu, abdomen, décolleté : "épithélioma baso-cellulaire".

2) placard mamelonnaire : "épithélioma baso-cellulaire pagétoïde".

3) masse tumorale de l'épaule : "épithélioma baso-cellulaire très indifférencié, on ne retrouve ni kératine, ni globes cornés".

7- C. Marguerite. Cette patiente, âgée de 83 ans, venait consulter pour une petite masse ferme présentant une ulcération centrale punctiforme, située sur le menton, et qui durait depuis 1 mois et demi. Il n'y avait aucun signe subjectif, pas d'adénopathie. Cliniquement, le diagnostic était en faveur d'un épithélioma spino-cellulaire. D'autant plus que la lésion semblait adhérer aux plans profonds. En lumière de Wood, il n'y avait pas de fluorescence (en particulier, au niveau

de la petite ulcération centro-tumorale).

Le diagnostic histologique était très rassurant "infiltration dermique lympho-histiocytaire périvasculaire et péripilaire, ne présentant aucun signe de malignité" épiderme ulcéré sans aucune anomalie cytologique".

8- J. Madeleine.

Cette patiente, âgée de 50 ans, avait depuis 3 mois une petite tumeur cornée et excoriée du dos de la main droite, ferme, non infiltrée, non douloureuse ; il n'y avait pas d'adénopathies. Cliniquement, on évoquait une verrue, une kératose banale, en faisant toutefois une réserve pour un épithélioma spinocellulaire débutant. En lumière de Wood, on notait une très nette fluorescence jaune au niveau des points excoriés de la petite masse kératosique. Cette fluorescence persistait aux deux examens à 24 heures d'intervalle.

Histologiquement il s'agissait d'un épithélioma spino-cellulaire.

9- M. Jacqueline.

Cliniquement la lésion de cette patiente évoquait un kératoacanthome, à centre kératosique. Le début remontait à 2 mois.

En lumière de Wood, il n'y avait pas de fluorescence provoquée.

L'histologie était celle d'un "papillome kératosique bénin".

10- L. Marie-Louise.

Il s'agissait d'un épithélioma basocellulaire, confirmé histologiquement, qui avait été ôté au bistouri électrique. 3 semaines après, la patiente présentait une cica-

trice très érodée, entourée d'un bourrelet érythémateux très ferme, indolore, cliniquement très suspect. Après transcycline, il n'y avait pas de fluorescence en lumière de Wood.

Le compte-rendu histologique de la biopsie disait : "intense réaction inflammatoire non spécifique".

11- P. Fernand.

Il s'agissait d'une récidive, ulcérée et mutilante, d'un épithélioma baso-cellulaire du nez, déjà enlevé au bistouri électrique.

Bien qu'ulcérée la tumeur ne montrait pas de fluorescence, spontanée ou provoquée. L'histologie était celle d'un épithélioma baso-cellulaire.

12- A. Pierre.

Ce patient présentait un kérato-acanthome typique, dont le début remontait à 2 mois. La lésion avait été traumatisée par le patient, mais restait néanmoins assez caractéristique par son cratère, avec cependant un bord plus net.

En lumière de Wood, il n'y avait pas de fluorescence, en particulier au niveau du cratère. L'histologie confirmait le kérato-acanthome.

13- L. Fernand.

Ce patient présentait une assez vaste lésion tumorale du bras, à tendance atrophique, avec zone ulcérée. Cette lésion évoluait depuis de longs mois.

L'examen en lumière de Wood montra une fluorescence assez pâle, mais persistant à 2 exa-

mens successifs.

Histologiquement le diagnostic fut :

"épithélioma mixte : baso spino-cellulaire".

14- B. Clémence.

Il s'agissait chez cette patiente d'une petite lésion kératosique, non excoriée, reposant sur une base discrètement infiltrée.

L'examen en lumière de Wood 1 heure et 24 heures après transcycline ne montra pas de fluorescence.

L'histologie était : corne cutanée pré-épithéliomateuse en voie de transformation spino-cellulaire. Là encore, l'interposition d'un écran épidermique a masqué la fluorescence provoquée.

15- F. Gaston.

Ce malade était hospitalisé pour une masse tumorale ulcérée de la verge qui durait depuis plusieurs mois.

L'examen en lumière de Wood, fait une heure après l'injection de transcycline, montra une fluorescence nette. Mais il n'y a pas eu d'examen fait 24 heures après. Le diagnostic histologique était "hyperplasie pseudo-épithéliomateuse".

On ne peut toutefois pas conclure dans ce cas à un résultat erronné ; un laps de temps de 24 heures entre l'injection et l'examen aurait peut-être permis d'éliminer une fausse positivité.

3) Expression des résultats :

DIAGNOSTIC CLINIQUE	FLUORESCENCE	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	RESULTAT Concordant	RESULTAT Erronné
Epithélioma spino-cellulaire	+	kérato acanthome (admis en fait comme épithélio ma spino-cellulaire).	x	
Epithélioma spino-cellulaire ou Fergu-sen-Smith.	-	épithélioma spino-cellulaire		x
Epithélioma spino-cellulaire	+	épithélioma spino-cellulaire	x	
Spino-cellulaire	-	baso-cellulaire	x	
Spino-cellulaire ? kératose bénigne ?	+	spino-cellulaire	x	
Spino-cellulaire	-	réaction inflammatoire	x	
Spino-cellulaire	-	infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire	x	

DIAGNOSTIC CLINIQUE	FLUORESCENCE	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	RESULTAT Concordant	RESULTAT Erronné
Spino-cellulaire	+	épithélioma mixte	x	
Corne cutanée	-	spino-cellulaire		x
Spino-cellulaire	+	hyperplasie pseudo-épithéliomateuse		x

Donc, sur 10 tumeurs évoquant cliniquement un épithélioma spino-cellulaire (dont 5 confirmées histologiquement) :

7 résultats concordants et 3 résultats erronnés :
2 fausses négativités (interposition d'un écran cutané)
1 fausse positivité (mais il n'y a pas eu d'examen 24 heures après).

DIAGNOSTIC CLINIQUE	FLUORESCENCE	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	RESULTATS	
			Concordant	Erronné
Epithélioma baso-cellulaire	-	baso-cellulaire	x	
baso-cellulaire	-	baso-cellulaire	x	
baso-cellulaire pigmenté	-	baso-cellulaire	x	
baso-cellulaire pagétoïde ou maladie de Bowen.	-	baso-cellulaire pagétoïde	x	
Récidive sur épithélioma baso-cellulaire	-	baso-cellulaire	x	
Kérato-acanthome ?	-	papillome corné	x	
Kérato-acanthome	-	kérato-acanthome	x	

1 - Sur les 5 tumeurs évoquant cliniquement un épithélioma baso-cellulaire (les 5 ont été confirmées histologiquement) :
5 résultats concordants.

2 - Sur 2 tumeurs bénignes, dont l'une était histologiquement un kérato-acanthome : 2 résultats concordants.

N.B. - Les 5 épithéliomas baso-cellulaires examinés étaient ulcérés ou érodés.

Les 2 tumeurs bénignes étaient excoriées.

4) Remarques :

1- Ce test appliqué aux tumeurs cutanées sépare nettement les épithéliomas spino-cellulaires des épithéliomas baso-cellulaires, même ulcérés.

2- Nous n'avons jamais constaté de fluorescence spontanée des épithéliomas spino-cellulaires.

3- Nous n'avons pas eu l'occasion de tester les naevocarcinomes ulcérés, les radiodermites suspectes de dégénérescence, la maladie de Bowen.

4- L'interposition d'un écran épidermique intact entre la tumeur et la lumière de Wood donne toujours un résultat négatif.

5- Le délai de 24 heures entre l'injection de cycline et l'examen en lumière de Wood semble d'importance pour éliminer les fausses positivités.

-:-

LES APPLICATIONS EXTRA-DERMATOLOGIQUES DE LA FLUORESCENCE PROVOQUEE PAR LES CYCLINES

-:-

1) Travaux de Rall et ses collaborateurs.

La tétracycline donne en solution et dans les tissus une fluorescence jaune, comme l'ont établi les travaux de Bottiger en 1955.

Rall, Loo, Lane et Kelly ont entrepris, à partir de leur observation princeps en 1957, toute une série de travaux sur cette fluorescence des tumeurs malignes provoquée par la tétracycline.

- La tétracycline, administrée à des souris porteuses de sarcome 37, rend fluorescent le tissu tumoral.

- Cette fluorescence est persistante jusqu'au décès de l'animal 2 à 3 semaines plus tard.

- La tumeur partage cette propriété avec l'os et les dents, à l'exclusion de tout autre tissu.

Après administration intra-péritonéale de 2 mg de tétracycline à la souris, les auteurs observent :

- dans les six premières heures, une fluorescence de tous les tissus excepté du cerveau.

- à la 24e heure : le foie, l'intestin, les reins sont encore fluorescents.

- après la 36e heure : seuls le tissu tumoral, les os et les dents le demeurent et le restent jusqu'au décès de l'animal.

Cette localisation élective de la fluorescence est paradoxale car la tétracycline se distribue largement dans tout l'organisme, dont elle est rapidement éliminée par le fois, l'intestin et le rein. Les tissus tumoraux, les dents et l'os ont donc la propriété de stocker la tétracycline, et d'une façon plus générale les cyclines, car des résultats identiques sont obtenus non seulement avec la tétracycline, mais aussi avec le chlortétracycline, l'oxytétracycline, et la déméthylchlortétracycline.

La fluorescence du tissu tumoral n'est habituellement pas homogène, mais distribuée en une multitude de petits foyers, qui constelle la surface de section de la tumeur. L'apparition de la fluorescence est indépendante de la voie d'administration (orale ou parentérale), mais influencée par la dose totale de cycline, l'âge de la tumeur et son type.

Rall et coll. ont obtenu la fluorescence dans 14 des 19 tumeurs expérimentales de la souris (sarcome 37 ; sarcome 180 ; ostéosarcome ; sarcome de Yoshida ; carcinome de Krebs ; carcinome d'Ehrlich ; carcinome de Barret, hépatomes 129 P, 134, 7 974 ; lymphomes 4 et 2 ; lymphome 1 ; leucémies 2416 et 1210) (mélanome de Harding Passey ; Cloudman melanoma 591 ; leucémies P 288 et P 388 n'ont pas montré de fluorescence).

Ainsi la plupart des tumeurs expérimentales de la souris sont fluorescentes après cycline, mais cette propriété n'est pas spécifique aux tissus tumoraux qui partagent cette propriété avec le tissu osseux et dentaire.

Rall et Milch dans un second travail expérimental sur la souris montrent la constance de la localisation osseuse se traduisant au niveau des épiphyses fertiles et du germe dentaire. Comme dans les tumeurs, la fluorescence persiste longtemps et apparaît pour un certain seuil de cycline, quelles que soient la voie et la modalité d'administration.

Tous les tissus normaux sont susceptibles de devenir fluorescents après administration de cycline, mais ils perdent cette propriété en 12 à 24 heures. Seuls le germe dentaire et les épiphyses fertiles des os gardent une fluorescence persistante comme les tumeurs malignes. Le caractère commun de ces tissus normaux et pathologiques est d'être des tissus jeunes en prolifération cellulaire active. Comme la prolifération cellulaire est le signe essentiel des tumeurs malignes, Rall et coll. pensent que ce test peut, tout en n'étant pas spécifique, aider au diagnostic des cancers.

2) Intérêt clinique du test :

Le travail de Rall et coll. constitue le point de départ d'une série de recherches biologiques et cliniques s'efforçant de préciser les modalités de la fluorescence, son intérêt et ses applications cliniques.

Mac Leay, Vassar, Ackerman, Cabrera, Phillips montrent par des observations autopsiques,

per-opératoires et post-opératoires sur les pièces de résection qu'un grand nombre de tumeurs malignes comprenant des carcinomes, adénocarcinomes et sarcomes de sièges variés, acquièrent après cycline une fluorescence particulière.

Cette fluorescence n'existe jamais spontanément. Mac Leay étudiant 1000 spécimens de tissus normaux et 42 carcinomes non préparés par les tétracyclines n'observe qu'une autofluorescence bien différente de la fluorescence qui caractérise les cancers après cycline.

Les cyclines rendent fluorescentes :

11	tumeurs	malignes	sur 11	de Mac Leay
9	"	"	" 9	de Vassar
10	"	"	" 11	de Cabrera
23	"	"	" 35	de Phillips
soit 53	"	"	" 66	

Pour Ackerman si les tumeurs malignes deviennent souvent fluorescentes après cycline, certaines ne le deviennent pas et il n'existe aucune relation entre l'existence de la fluorescence, le type histologique de la tumeur, son siège, le temps d'administration de la cycline et sa voie d'introduction.

Les cancers métastatiques ont aussi un comportement variable. Certaines métastases sont fluorescentes, d'autres pas ; une localisation surtout semble faire perdre aux métastases cette propriété, ce sont les localisations ganglionnaires. Ce fait initialement souligné par Mac Leay a été ensuite maintes fois confirmé.

Si la fluorescence apparaît pour certains auteurs un bon argument de malignité elle

n'est cependant pas spécifique au cancer et peut se voir dans des lésions non néoplasiques.

Mac Leay l'observe dans 4 ostéomyélites et 3 pseudarthroses. Ackerman dans les lésions nécrotiques et inflammatoires, cytostéatonécrose pancréatique, diverticulose colique, pyonéphrose, calculs biliaires.

Vassar la met en évidence dans 5 ulcérations non néoplasiques de la peau.

Ces faits ont d'ailleurs reçu une confirmation expérimentale. Hakkinen et Hartiala l'observent dans les ulcères digestifs provoqués par le cinchophène et l'alcool chez le chien. Malek et coll. l'obtient dans les premiers stades de la cicatrisation des incisions cutanées chez le rat, dans la réparation des fractures osseuses, dans les granulomes inflammatoires provoqués par un corps étranger dans diverses altérations pathologiques du parenchyme rénal et dans les aires d'infarcissement myocardique provoqué chez le chien.

Vassar et coll. dans 20 ulcères ou abcès cutanés provoqués chez le rat par application d'acide chlorhydrique, inclusion de matériel non résorbable ou inoculation intradermique de suspension microbienne. Dans ces lésions expérimentales, la fluorescence siège le plus souvent dans les histiocytes et les débris nécrotiques.

3) Mécanisme :

Dans les tissus tumoraux la fluorescence est toujours irrégulièrement répartie ; habituellement distribuée en petits foyers ponctiformes parfois peu nombreux, ailleurs mul-

tiples et confluents. La population cellulaire d'une même tumeur a un comportement inégal dans ce phénomène.

Microscopiquement il est rare que la fluorescence porte sur le stroma tumoral, elle imprègne inégalement les éléments cellulaires de la prolifération. Son siège est cytoplasmique, lui communiquant une brillance diffuse, sur laquelle se détache l'ombre du noyau. Pour Dubuy et Showacre ce sont des mitochondries qui spécifiquement absorbent les cyclines. L'observation microscopique de la fluorescence ne peut se faire que sur ces pièces coupées en congélation, et non colorées car les fixateurs, en particulier formolés et les colorants histologiques font disparaître la fluorescence.

La fluorescence dans les tissus tumoraux lorsqu'elle existe, est intense, or les solutions aqueuses de cycline présentent dans l'ultraviolet une fluorescence faible en milieu neutre, même en solution concentrée. Elle est encore atténuée en milieu acide, par contre elle est exagérée en milieu alcalin. Les solutions de tétracycline donnent une fluorescence jaune d'or, oxytétracycline donne une fluorescence jaune vert, chlortétracycline donnent une fluorescence bleutée.

Ces fluorescences faciles à discriminer l'une de l'autre dans les olutions deviennent assez identiques dans les tissus tumoraux. Ce contraste entre la faible fluorescence de cyclines en solution et leur intensité dans les tissus laisse penser qu'elle trouve dans le milieu cellulaire des conditions qui exaltent leur fluorescence, mais ces conditions sont encore assez mal précisées, et ne semblent pas pouvoir être réalisées également par tous les éléments cellulaires d'une même tumeur.

Pour Phillips, la fluorescence est d'autant plus intense que la tumeur est plus immature, et dans une tumeur donnée l'intensité de la fluorescence est élevée dans les régions les plus cellulaires et de naissance active, nulle dans les aires de nécrose.

Inversement, pour Ackerman, les tumeurs nécrotiques sont habituellement les plus fluorescentes et l'hépatome de Novikoff que cet auteur a provoqué chez l'animal est assez rarement fluorescent après tétracycline ; or cet hépatome se caractérise par sa grande cellularité, sa naissance rapide et la faible incidence de la nécrose. Il est frappant de constater que certaines régions tumorales, très fluorescentes et marquées lors de l'examen en lumière ultraviolette, apparaissent morphologiquement identiques après coloration, à d'autres régions tumorales où la fluorescence n'existait pas. La fluorescence semble réfléter un aspect moins morphologique que fonctionnel des éléments cellulaires.

Mac Leay a précisé que l'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la quantité de cycline fixée par le tissu humoral. L'accumulation de cycline à son niveau peut être considérable comme l'ont montré divers travaux et semble dû moins à une avidité particulière de ces tissus qu'à un défaut d'élimination. C'est cette rétention de cycline qui caractérise le comportement cellulaire des tissus tumoraux, comme l'avaient souligné déjà Rall et ses collaborateurs.

Différentes hypothèses ont été envisagées pour expliquer ce défaut d'élimination :

- participation des cyclines au métabolisme cellulaire dans certaines conditions.

- formation d'un complexe non mobilisable sous l'influence de facteurs biologiques locaux.

Lacko, Korinek et coll. ont montré que la chlortétracycline se combinait en présence de calcium aux lipoprotéines sériques pour former un complexe insoluble. Loo, Titus, Rall ont établi que le substrat de la fluorescence était un complexe de tétracycline avec un polypeptide. La nature chimique du polypeptide n'a pu être précisée et dans ce complexe la tétracycline conserve son activité antibactérienne. Ce complexe est stable, il garde sa fluorescence après extraction cellulaire, il résiste aux acides qui atténuent sa fluorescence et aux alcalins qui l'exagèrent. Ces faits permettent de comprendre pourquoi la fluorescence peut persister dans des aires tumorales nécrotiques : le support cellulaire ne lui étant pas indispensable.

4) Applications cliniques :

Mac Leay à propos de quelques cas pensait que ce test de fluorescence pouvait aider au diagnostic per-opératoire de malignité et permettre de préciser les limites de résection selon l'extension de la tumeur, et faciliter la recherche des métastases. Cette idée a été reprise par plusieurs auteurs, mais les tumeurs superficielles perdent leur fluorescence lorsqu'elles sont recouvertes par quelques couches de cellules normales (capsule, séreuse, épiderme). Les métastases sont habituellement trop profondes, incluses dans un tissu qui masque la fluorescence. Celle-ci apparaît bien sur les tranches de section mais elle est inconstante et ne peut se substituer à l'histologie. Les tissus péritumoraux sont souvent fluorescents sans être néoplasiques.

Finalement cette méthode n'a pas donné les résultats escomptés et semble avoir été abandonnée.

a) Willet et coll. ont appliqué cette propriété de "fluorescence macroscopique des tumeurs malignes" au dépistage cystoscopique des cancers viscéraux. Après avoir préparé leur malade par 250 mg de tétracycline 4 fois par jour pendant 2 à 6 jours, les auteurs font 12 à 24 heures après arrêt de la drogue, une cystoscopie normale et en ultra-violet. Ils étudient ainsi 21 carcinomes. 17 d'entre eux sont évidents en cystoscopie normale et en ultra-violet. 13 sont fluorescents. Il y en a deux qui ne le sont que peu, et deux pas du tout. Dans 4 vessies, la muqueuse paraît normale en cystoscopie habituelle mais les ultra-violets lui font présenter des zones fluorescentes dont la biopsie montre à l'examen histologique soit un carcinome in situ, soit un microcarcinome invasif. Des biopsies dirigées par les plages de fluorescence dans les 17 vessies montrent à l'examen histologique sur 17 prélèvements, 5 foyers néoplasiques qui étaient passés inaperçus en cystoscopie normale. Les résultats de cette méthode sont surprenants puisqu'elle dépiste 9 foyers néoplasiques inaperçus par les méthodes habituelles. Un champ d'investigation assez large s'ouvre à la fluorescence, dont peuvent bénéficier la bronchoscopie, la colposcopie et l'endoscopie digestive.

Dans une autre étude en 1966, FABIANO précise :

1- la fluorescence tétracycline est toujours absente dans les affections inflammatoires aiguës ou chroniques de la vessie, et même les proliférations inflammatoires dysréacti-

ves de la muqueuse ne présentent aucune fluorescence. Celle-ci se voit au contraire dans les cas d'imprégnation de pus, de calcium (proliférations bullovilleuses cervicales ou périorificielles des malades porteurs d'une sonde à demeure ou d'une sonde sus-pubienne).

2- Elle est toujours présente dans les tumeurs malignes et elle est d'autant plus intense que le degré d'atypie est plus élevé. La diffusion dans les tumeurs n'est pas uniforme.

3- Elle est présente aussi dans les tumeurs bénignes qui présentent une imprégnation calcique (papillomes dits incrustés).

4- Elle n'a jamais été relevée dans les tumeurs ni bénignes, ni malignes de la prostate.

Et il conclut : le test de la fluorescence tétracyclinique dans le diagnostic différentiel des tumeurs a un intérêt scientifique très réel.

Mais il exige une méthode et des techniques influencées par différents facteurs, et ce n'est qu'avec une grande expérience et un oeil bien exercé qu'on peut donner une évaluation exacte et une juste interprétation des nuances chromatiques sur lesquelles il est fondé.

b- l'application du test des tétracyclines la mieux connue car la plus étudiée est son utilisation au diagnostic du carcinome gastrique. Grossman en 1959 semble être le premier à avoir recherché la fluorescence sur les cellules malignes exfoliées par une tumeur gastrique dans le liquide de tubage gastrique.

Klinger et Katz en 1961 publient les résultats d'une étude de 58 malades préparés par

250 mg de tétracycline 3 fois par jour pendant 5 jours. Un lavage-tubage gastrique est fait le 7e jour. Le liquide est neutralisé par une solution de bicarbonate de soude, centrifugé 10 minutes à 3000 tours/minute et le culot étalé sur papier filtre Whatman observé en lumière ultra-violette après séchage ; sur 18 carcinomes gastriques confirmés, les auteurs observant sur les montages l'existence de ponctuations fluorescentes dans un jaune intense dans 17 cas, chez 41 témoins la fluorescence n'est jamais observée. Berk et Kantor dans 2 études rapportent leur expérience sur 103 malades préparés par la diméthylchortétracycline à 150 mg par jour 4 fois pendant 5 jours, le lavage gastrique étant fait le 7e jour. La fluorescence est positive 20 fois sur 22 tumeurs malignes (dont un lymphome malin) et 2 fois faussement positive sur 81 estomacs normaux ou porteurs de lésions bénignes.

Etcheveria, Reyes et Martinez de Hoyos ont 2 faux positifs dans des ulcères gastriques, 2 faux négatifs avec 2 lymphomes malins, et 21 tests positifs sur 17 adénocarcinomes gastriques, 3 ulcères avec atypie histologique et 1 linite plastique.

Sherman sur 110 cas obtient 16 fluorescences sur 17 adénocarcinomes, 2 faux positifs sur 29 lésions bénignes, et pas de fluorescence chez 64 témoins.

Mais à côté de ces résultats favorables s'inscrivent des résultats moins satisfaisants.

Segura et Martinez ont 14 faux négatifs sur 28 adénocarcinomes et 2 faux positifs sur 14 ulcères. Aberlé sur 21 malades a 7 faux positifs sur 19 lésions bénignes dont 6 faux positifs sur 15 ulcères et 1 faux négatif sur 2

adénocarcinomes. Il trouve une fluorescence positive chez 13 sujets sur 53 non préparés par les cyclines. Hahn-Pedersen et collaborateurs ont 4 faux négatifs sur 6 carcinomes et 7 faux positifs sur 18 malades avec ulcères bénins.

Dupuy semble également avoir obtenu des résultats discordants. Freud et Paulo ont comparé l'intérêt du test à la tétracycline avec la cytologie du contenu gastrique.

Loin de vouloir démontrer l'infaillibilité du test, Berk et Kantor puis Sandlow et coll. rappellent que cette propriété de la tétracycline de devenir fluorescente n'a d'intérêt dans le dépistage des cancers qu'à certaines conditions qui non respectées expliquent les statistiques contradictoires. Les malades ne doivent recevoir avant le test aucun aliment, aucune drogue pouvant entraîner une fluorescence jaune (oeufs, riboflavine). L'ingestion de produits laitiers ou de gels d'hydroxyde d'alumine peut entraîner de fausses réponses négatives car ces substances diminuent l'absorption de tétracycline. La dose totale de tétracycline doit dépasser 3,5 à 4 g pour obtenir des résultats positifs. Dans le cadre de la recherche d'un cancer gastrique, l'intervalle entre la dernière dose de tétracycline et le lavage d'estomac est important. Normalement l'organisme élimine la tétracycline en moins de 30 heures et un délai de 36 heures paraît suffisant, mais la drogue peut persister parfois plus longtemps dans l'organisme et l'on diminue toujours les résultats faussement positifs en reculant le test. Le lavage de l'estomac doit être rigoureux et les spécimens conservés au froid pendant la durée du prélèvement. Les cellules malignes en milieu acide sont peu fluorescentes et les auteurs

conseillent d'alcaliniser le prélèvement par le bicarbonate de soude à pH 8 ou 9. Après centrifugation le produit de lavage gastrique étalé sur papier filtre doit être séché avant l'examen. Celui-ci sera pratiqué 24 à 36 heures plus tard car l'expérience montre que la fluorescence de certains specimens s'accroît pendant ce délai. En appliquant rigoureusement ces principes techniques Sandlow et coll. qui préparent leurs malades par 500 mg, 4 fois par jour, pendant 2 jours, de tétracycline obtiennent sur 205 malades :

- 53 fluorescences positives sur 55 malades atteints de cancers soit 96 % de bons résultats et 4 % de faux négatifs.

- 3 faux positifs sur 75 ulcères soit 96 % de bons résultats et 4 % de faux positifs.

- 4 faux positifs sur 75 estomacs normaux ou présentant des lésions bénignes (achlorhydrie, hernies hiatales, tumeurs bénignes) soit 93 % de bons résultats et 7 % de faux positifs.

Les auteurs ont étendu le principe de la méthode à l'examen :

- des épanchements pleuraux. Sur 24 pleurésies dont la malignité de 12 a été démontrée par autopsie, la fluorescence est 12 fois positives : 100 % de bons résultats.

- des ascites. Sur 24 épanchements péritonéaux dont 12 néoplasiques la fluorescence donne là encore 12 positivités et 100 % de bons résultats.

- des sécrétions duodéno-biliaires et pancréatiques. Sur 25 examens dont 7 sont faits

chez des malades présentant un carcinome pancréatique certain, 7 fluorescences positives.

En 1966 Schaposnik conclut : par sa simplicité le test de fluorescence constitue une méthode qui peut s'ajouter aux autres investigations cliniques dans le diagnostic du cancer. L'investigation a plus de valeur en cas de cancer du tractus digestif supérieur. Cet auteur obtient sur une expérimentation de 50 malades, 66 % de bons résultats dont 85 % de résultats concordants pour des cancers oesophagiens et gastriques. Le pourcentage est beaucoup moins bon pour les cancers coliques. Mais l'expérimentation, reprise par Rachlin et Harrower en 1967 est beaucoup moins satisfaisante. Le pourcentage de fausses réponses (positives ou négatives) est élevé "La tétracycline se localise aux aires de nécrose et inflammation plutôt qu'aux aires de régénération du tissu prolifératif. Elle est liée aux histiocytes et aux débris cellulaires au sein du stroma du tissu tumoral. Les cellules néoplasiques elles-mêmes ne retiennent pas la tétracycline. Celà suggère que la tétracycline peut aussi bien se localiser et persister dans le stroma néoplasique que dans une aire de nécrose tissulaire. On peut s'attendre à ce que les histiocytes et débris de n'importe quel tissu nécrosé, par exemple un ulcère gastrique, retiennent la tétracycline.

En conclusion le test de fluorescence à la tétracycline comme méthode de détection des tumeurs malignes de l'estomac et du côlon est de valeur douteuse".

c- l'application du test aux carcinomes pleuro-pulmonaires et bronchiques est plus récente.

Demay et Kourilsky en 1966 ont étudié les crachats de 139 malades préparés par tétracycline orale ou intramusculaire. Ces malades étaient atteints d'affections pulmonaires diverses dont 60 carcinomes. Le diagnostic clinique de certitude a été acquis dans 123 cas, sur lesquels la fluorescence a pris parti 102 fois (20 fluorescences douteuses). Sur ces 102 cas, une fluorescence positive correspond dans 86 % des cas à une lésion maligne, mais elle est faussement positive dans 14 % des cas. Une fluorescence négative correspond dans 85 % des cas à une lésion bénigne mais elle est faussement négative dans 15 % des cas. Enfin la fluorescence est difficile à classer dans 16 % des cas (ce groupe douteux se décompose en 3/4 de lésions bénignes et 1/4 de lésions malignes).

La valeur diagnostique de la méthode est dans leur expérience :

71 % de résultats concordants,
10 % de résultats douteux, ininterprétés,
6 % de faux négatifs
7 % de faux positifs.

Cottin et ses collaborateurs ont appliqué le test de fluorescence aux expectorations et aux épanchements pleuraux. Les malades ont reçu de la terramycine per os à dose quotidienne de 1 g pendant 4 jours. Les crachats sont recueillis 3 à 4 jours après l'arrêt de la drogue. Les auteurs insistent sur l'importance du délai écoulé entre l'arrêt de la drogue et l'examen en lumière de Wood. Le test de fluorescence de l'expectoration induite par la terramycine leur paraît un examen d'appoint fort valable pour le diagnostic du cancer bronchique : il est comparable dans le pourcentage de ses résultats à la méthode cytologique, mais reste

entaché d'un certain risque d'erreur par excès. En aucun cas il ne saurait supplanter la bronchoscopie et la biopsie, seuls examens capables de fournir un diagnostic certain de la topographie et du type histologique du cancer. Le test de fluorescence induite par les cyclines appliqué au diagnostic des pleurésies donne des résultats positifs dans les épanchements néoplasiques avec une concordance meilleure que celle de la cytologie.

d- Gonazé et collaborateurs ont étudié en 1965 la fixation des cyclines sur 40 tumeurs intracraniennes bénignes ou malignes. Les malades ont reçu la cycline (terramycine) par voie buccale (2g/j. pendant 3 jours) ou en perfusion intraveineuse (1g/j. pendant 3 jours) les 3 jours d'admission correspondant aux 3 jours jours précédant l'intervention. La fluorescence des tumeurs a été étudiée per-opératoirement dans 32 cas et sur la pièce d'autopsie dans 8 cas. (31 tumeurs situées dans la loge hémisphérique et 9 dans la fosse postérieure).

Pour ces auteurs, les cyclines se fixent sur certaines tumeurs intracraniennes, comme elles se fixent sur certaines tumeurs périphériques ; elles donnent au niveau de leur point de fixation une fluorescence jaune vif. Cette fixation paraît être fonction de degré de vascularisation de la tumeur plutôt que de ses caractères de malignité.

Pour les tumeurs bénignes, les kystes épidermoïdes et les astrocytomes I et II (tumeurs peu vascularisées) ne sont pas fluorescentes, alors que les neurinomes et les méningiomes, très vascularisés, sont fluorescents.

Parmi les tumeurs malignes : les astrocytomes III et IV, les médulloblastomes et les

métastases (toutes ces tumeurs sont très vascularisées) sont fluorescents.

Dans les tumeurs cérébrales vraies (à l'exclusion des tumeurs des annexes et des nerfs) le parallèle entre la fluorescence et la nature histologique se retrouve parfaitement. Les astrocytomes I et II ne fixent par les cyclines, les lastrocytomes III et IV fixent les cyclines et prennent une fluorescence jaune vif sous lumière ultraviolette, tout au moins au niveau des zones tumorales actives ; les zones de nécrose restent noires. Métastases et médulloblastomes fixent les cyclines. En somme pour les tumeurs cérébrales vraies, la fixation des cyclines sur une tumeur paraît être un excellent test de malignité.

La fluorescence d'une tumeur maligne peut être corticale lorsque la tumeur affleure au cortex. Cette fluorescence visible d'emblée à l'ouverture de la dure mère peut aider à la localisation de la néoformation. Cette fluorescence peut aider aussi pour la localisation d'une petite tumeur profonde non évidente en lumière blanche.

La fluorescence peut aider à l'exérèse élargie d'une tumeur maligne.

e- <u>au niveau de l'os et des tumeurs osseuses</u>, la concentration de la tétracycline a été étudiée par Mac Leay et Walske en 1960.

Tous les types de tissus à développement rapide concentrent la tétracycline, mais les tumeurs osseuses montrent les plus fortes concentrations.

Ces auteurs étudient les concentrations des

cyclines au niveau de certaines tumeurs osseuses et au niveau des zones osseuses normales afin de préciser la valeur éventuelle de l'administration pré-opératoire de tétracycline comme aide à l'identification du tissu néoplasique. La tétracycline (terramycine) est administrée par voie intraveineuse, à doses fractionnées de 15 mg/kg pendant les 3 jours précédant l'intervention. Elle se dépose au niveau des lésions osseuses à concentration telle que le tissu malin montre une fluorescence jaune vif sous lumière ultra-violette, dans la salle d'opération. Cette fluorescence peut donc être utilisée pour la détection et la localisation du tissu malin. Le tissu osseux à croissance rapide concentrant aussi la tétracycline mais à un degré moindre.

Dans les lésions malignes étudiées, la concentration de tétracycline est approximativement 6 fois plus élevée (25 γ/g de tumeur) que dans l'os nouveau normal (1 à 4 γ/g de tissu osseux de régénération.

f- Keston, Brandt, Barash et Johnson ont, en 1967, tenté d'appliquer le test de fluorescence provoquée par les cyclines pour la détection des tumeurs oculaires. Les patients ont reçu pendant 3 jours de l'oxytétracycline par voie intraveineuse, à raison de 15 mg/kg/jour ; avec un intervalle de 24 heures avant l'examen en lumière de Wood. Après énucléation les lésions orbitaires étaient détectables, mais pas les lésions intra-oculaires. L'examen est rendu très difficile par la fluorescence propre du cristallin et des milieux de l'oeil.

Ces auteurs ont utilisé les cyclines (anhydrotétracycline et tétracycline) pour la détection en fluorescence du mélanome amélanique

de l'oeil chez le lapin. La tumeur est greffée dans la chambre antérieure de l'oeil, et la remplit les 2/3 en 8 jours. Après injection, dans la veine de l'oreille du lapin, de cycline (20 mg/kilo) la tumeur est observée en lumière de Wood. La maximum de fluorescence est obtenu de 30 minutes à 1 h 30 après l'injection ; 4 heures après la fluorescence a diminué de moitié. Pour ces auteurs la voie intraveineuse est préférable aux autres modes d'administration parce que le taux sanguin atteint son plus haut niveau, et l'expérimentation à court terme leur paraît plus valable que les doses multiples administrées pendant plusieurs jours.

g- Le diagnostic des épithéliomas intra-épithéliaux du vagin et surtout de la vulve, ainsi que le repérage des limites exactes de leur extension infra-clinique de surface comme de celle de certains épithéliomas invasifs débutants, peut recevoir une aide précieuse du test de fluorescence induite par la tétracycline. Dans ce test mis au point par Bethoux et Pasquier, la tétracycline qui provoquera la fluorescence des noyaux cancéreux est introduite par voie intraveineuse. Après vérification en lumière de Wood que les surfaces suspectes ne portent la trace d'aucun topique fluorescent qu'il faudrait d'abord déterger au sérum physiologique salé, une dose de 250 mg de tétracycline est injectée lentement dans une veine du pli du coude. Une heure après sans que le malade ait uriné entre temps l'examen en lumière de Wood est repris. La positivité se traduit par la présence sur fond bleu noir de plages de fluorescence jaune verdâtre. On peut en prendre photographie en lumière de Wood.

Le test est rendu encore plus précis par

l'application d'un soluté d'acide trichloracétique à 4,9 % qui efface de possibles taches fluorescentes répondant à des zones inflammatoires, puis l'application d'un soluté bicarbonaté à saturation qui souligne la fluorescence cancéreuse. Le test est positif sur les proliférations épithéliomateuses, intra-épithéliales ou invasives, à la condition qu'il n'y ait pas interposition d'un écran de surface épithélial ou conjonctif intact. On peut ainsi préciser les limites de l'extension superficielle d'un cancer invasif, affirmer la nature cancéreuse intra-épithéliale et les limites de certains aspects dystrophiques, aider au diagnostic différentiel entre la maladie de Bowen, épithélioma intra-épithélial à test positif et la maladie de Paget, épithélioma sous épithélial à test négatif du fait de l'intégrité de l'écran épithélial.

-:-

PRECISIONS TECHNIQUES

-:-

1) Etude microscopique - Cytodiagnostic.

Socci et collaborateurs ont mis au point en 1967 une méthode permettant de déceler la présence d'une néoplasie maligne au moyen de l'étude histologique per-opératoire, examen microscopique basé sur la fluorescence induite par la tétracycline.

Ils obtiennent une coloration du tissu néoplasique, après administration de la substance fluorescente (tétracycline) qui apparaît se fixer plus longtemps et sélectivement au niveau des cellules néoplasiques auxquelles elle apporte une fluorescence caractéristique.

La tétracycline est administrée per os ou par voie parentérale 24 heures avant l'intervention. Le tissu prélevé est étudié sur des coupes à congélation, au microscope à fluorescence. Une coupe contrôle, colorée à l'hématoxyline-éosine est examinée au microscope ordinaire.

La propriété de la tétracycline de colorer de manière sélective et exclusive le tissu néoplasique permet, quand la coupe histologique présente la fluorescence caractéristique, de pouvoir reconnaître en toute certitude la présence d'un processus tumoral malin. Naturel-

lement, cette méthode permet seulement un diagnostic général de néoplasme, sans pouvoir identifier le type tumoral histologique.

Socci et collaborateurs ont étudié également le cytodiagnostic des tumeurs malignes pulmonaires en microscopie à fluorescence après épreuves à la tétracycline.

Le matériel obtenu (cellules exfoliées) est soumis, sans coloration, à l'examen au microscope à fluorescence, en lumière de Wood. Comme contrôle, ils étudient les mêmes pièces d'examen colorées selon la technique de routine. La présence d'éléments fluorescents est interprétée comme signe de la présence d'une néoplasie maligne. Leur affirmation se base sur le phénomène déjà amplement contrôlé expérimentalement et cliniquement, selon lequel au bout d'un certain temps après la dernière administration de tétracycline, le produit fluorescent ne subsiste que dans les tissus néoplasiques malins. Les cellules néoplasiques sont donc reconnues sélectivement par leur fluorescence jaune vert, d'intensité variable, vraisemblablement proportionnelle à la dose de produit fluorescent introduit et probablement dépendant de l'histotype tumoral : d'autant plus grande est l'atypie, d'autant plus intense sera la fluorescence. Il serait intéressant, en dermatologie, d'étudier de la même façon la cytologie des tumeurs cutanées malignes, après épreuve à la transcycline, au microscope à fluorescence, en lumière de Wood.

2) Photographie en lumière de Wood.

En 1954 Ronchèse avait réussi à reproduire sur film en couleurs la fluorescence rouge orangée spontanée des cancers spino-

cellulaires. Il utilisait la même sorte de film que pour les photographies en couleurs ordinaires (Ektachrome type B), et un filtre (2 A Wratten) avec une ouverture f/4,5 et un temps de 60 secondes. En 1964 Socci et ses collaborateurs ont mis au point une méthode standard pour photographier les fluorescences provoquées par la tétracycline, en reproduisant le degré d'intensité, et en les distinguant des autofluorescences. La source lumineuse est une lampe ultra-violette Philips 125 watts (HPW type E/70) qui fournit des radiations de longueur d'onde : 3660 A.

La lampe est située à 20-22 cm de l'objet à photographier (lui-même se détachant sur un fond noir opaque). Les rayons ultra-violets de la lampe ne doivent pas atteindre directement l'objectif.

Toujours d'après ces auteurs, l'objectif qui donne les meilleurs résultats est le Schneider Kreuznach Xenar 1 : 3,5/75 mm.

Il est indispensable de disposer de lentilles additionnelles qui permettent d'opérer à des distances très proches. Les auteurs utilisent le Rolleiner 2 seul ou double, mais on peut employer n'importe quel système additionnel, pourvu qu'il permette une prise de vue à environ 25-35 cm. Le diaphragme utilisé est de 5,6.

Le filtre type Wratten 2 B Kodak ne permet pas de reproduire les variations d'intensité pour les faibles fluorescences. Par contre le Roller-Gelb mittel répond au but recherché.

Avec le diaphragme et le filtre, 2 temps d'exposition sont conseillés : 1'30'' et 3'.

Enfin il est nécessaire d'utiliser pour une parfaite réussite de la photographie une pellicule Ferrania-Color pour lumière diurne, qu'on peut inverser, et dont la sensibilité est de 15° Din 25° ASA. (Il ne faut pas oublier que les temps et les diaphragmes conseillés ont été calculés en fonction de la sensibilité de la pellicule).

Nous avons retrouvé dans la littérature des précisions techniques plus récentes (Keston et collaborateurs. 1967). Mais notre inexpérience en matière de photographie nous a empêché de les transcrire.

3) Radiomarcature de la tétracycline.

Le problème de la valeur diagnostique et thérapeutique d'une tétracycline radioactive a été abordé dès 1960. Mac Leay et collaborateurs, Dunn et collaborateurs, envisagent l'utilisation d'un iodure radioactif de tétracycline. Cet iodure radioactif fixé électivement par les tumeurs malignes pourrait permettre, outre leur destruction, leur dépistage. Mais ce travail semble être resté en suspens. (En fait, la synthèse de tétracycline marquée par I_{131} a abouti à des composés radioactifs instables et toxiques).

Six ans plus tard Fabiano aborde à nouveau le problème, toujours à l'état d'hypothèse. Après avoir constaté sans aucun doute l'oncotropisme de la tétracycline, si l'on injecte dans la circulation un radio-isotope de cet antibiotique, c'est à dire la tétracycline 17 Tritiata, celle-ci devrait théoriquement s' amasser et s'arrêter plus longtemps dans les foyers néoplasiques existant dans ces malades. Pour connaître la tétracycline retenue, il

suffirait "d'explorer" le malade par un compteur Geiger et tout de suite on pourrait relever et localiser un énoplasme même au début de son évolution.

4) Fluorescence des urines et pseudo-glycosurie après ingestion de tétracycline dans le diagnostic de néoplasmes malins.

Partant du fait que les tétracyclines, fluorescentes en lumière de Wood, s'accumulaient dans le tissu néoplasique malin, et étaient donc pregressivement éliminés par les urines, Gabor en 1967 a étudié la durée de la fluorescence des urines après ingestion de tétracycline. Dans 45 cas de néoplasmes malins le temps minimum de fluorescence est de 76,6 heures tandis que chez 40 témoins (sujets bien portants ou atteints d'affections non néoplasiques) la durée est de 34,1 heures.

La durée de pseudo-glucosurie après ingestion de tétracycline est également prolongée dans les affections néoplasiques : la réaction de Nylander peut être positive dans les urines 12 à 54 heures après ingestion de tétracycline.

L'auteur, lui, arrive à cette conclusion que la détermination de la durée de fluorescence urinaire et de pseudoglycosurie peut être utile à la détection des néoplasmes malins. Mais ces tests demandent encore confirmation, quant à leur spécificité.

-:-

DISCUSSION

-:-

Au total, bien que parfois discuté (Ackerman, Burrows, Rachlin) l'oncotropisme de la tétracycline semble ne devoir pas être mis en doute. Toutefois certaines conditions doivent être respectées pour avoir un test valable, et en particulier le délai de 24 heures après la dernière administration d'antibiotique. La tumeur sera un peu moins fluorescente, mais celà permet d'éliminer beaucoup de fausses positivités. La dose d'antibiotique influe sur l'intensité de la fluorescence mais une fluorescence même relativement faible passe rarement inaperçue. Et un examen rapide est finalement plus utile et plus accessible aussi bien au médecin qu'au malade, qu'un examen nécessitant plusieurs jours.

La subjectivité du test est un écueil facile à contourner si l'on dispose de critères photographiques standards. Bien entendu il n'est pas question de se passer de la biopsie pour le diagnostic des tumeurs cutanées puisque d'une part la fluorescence d'une tumeur permet de porter un diagnostic de malignité mais non de caractériser son type histologique, exception faite des épithéliomas baso-cellulaires qui ne sont pas fluorescents, et que d'autre part les fausses positivités et négativités sont incontestables, même si leur fréquence a été un peu exagérée.

Le mécanisme de phénomène de fluorescence provoquée des cancers spino-cellulaires et des tumeurs malignes en général demeure toujours obscur : complexe de tétracycline avec un polypeptide dont on ignore la nature chimique, complexe stable gardant sa fluorescence après extraction cellulaire, résistant aux acides qui atténuent sa fluorescence et aux alcalins qui l'augmentent.

Au microscope, la fluorescence imprègne inégalement les éléments cellulaires des proliférations néoplasiques, son siège est cytoplasmique, peut-être mitochondrial.

Enfin, il ne faut pas oublier de mentionner la limite majeure du test in vivo : toute tumeur maligne conservant une capsule, un écran conjonctif ou épithélial intacts n'est jamais fluorescente macroscopiquement.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons étudié avant vérification histologique le test de fluorescence induite par transcycline en lumière de Wood sur 17 cas de tumeurs cutanées : 10 d'entre elles évoquaient cliniquement un épithélioma spino-cellulaire, 5 avaient fait porter le diagnostic d'épithélioma baso-cellulaire, et 2 ressemblaient à des kérato-acanthomes. Les patients ont reçu une injection unique de 250 mg de transcycline par voie intraveineuse, et ont été examinés en lumière de Wood, d'abord immédiatement avant l'injection afin de vérifier l'absence de fluorescence spontanée, puis 1 heure après, puis 24 heures après. Sur les 10 tumeurs suspectes d'être des épithéliomas spino-cellulaires, 5 ont été confirmées histologiquement. Sur les 5 véritables épithéliomas spino-cellulaires, 3 étaient fluorescentes, et 2 nous ont donné un résultat faussement négatif, par interposition d'un écran épidermique intact. Sur les 5 autres tumeurs non confirmées histologiquement, nous avons eu :

- 3 tests négatifs,
- 1 résultat faussement positif (hyperplasie pseudo-épithéliomateuse ulcérée) et il n'y a pas eu de deuxième examen 24 heures après l'injection
- 1 résultat douteux (très faible fluorescence), il s'agissait d'un épithélioma baso-cellulaire.

Quant aux 5 tumeurs suspectes d'être des épithéliomas baso-cellulaires et qui toutes ont été confirmées histologiquement, l'examen en lumière de Wood après transcycline n'a pas montré de fluorescence, même lorsqu'il s'agissait d'épithéliomas baso-cellulaires ulcérés. Sur 2 tumeurs bénignes qui évoquaient cliniquement des kérato-acanthomes, et dont une seule a été confirmée histologiquement, il n'ya pas eu de fluorescence.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier d'autres tumeurs malignes, mais nous avons retrouvé dans la littérature les travaux des différents auteurs, dont voici les conclusions :

- les naevo-carcinomes ulcérés devraient être fluorescents. Keston observe, sur le mélanome achromique de l'oeil chez le lapin, une fluorescence tout à fait nette.

- les sarcomes ulcérés sont fluorescents (Rall).

- les métastases cutanées ulcérées des cancers profonds également (Donsky).

- Donsky a étudié 2 cas de maladie de Bowen cutanée : un seul a été fluorescent.

- Pour Cerbonnet, la maladie de Bowen vulvaire donne un résultat positif ; la maladie de Paget vulvaire, un test négatif, du fait de l'intégrité de l'écran épithélial.

Enfin, il serait intéressant d'étudier en lumière de Wood après transcycline, la cyto-

logie des tumeurs cutanées malignes, au microscope à fluorescence, puisque, théoriquement, les cellules néoplasiques sont reconnaissables sélectivement par leur fluorescence jaune-vert.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : R. DEGOS

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1- ABERLE S.
The tetracycline fluorescence test in the differential diagnosis of gastric disease
Gastroenterology, 1963, 44, 813.

2- ACKERMANN N.B., Mc. FEE A.S.
Tetracycline fluorescence in benign and malignant tissue.
Surgery, 1963, 53, 247-252.

3- BERK J.E., KANTOR S.M.
Dimethyl chlortetracycline induced fluorescence of gastric sedimont.
J.A.M.A. 1962, 179, 997-1000.

4- BETHOUX A., PASQUIER F.
Cités par CERBONNET.

5- BORROWS D.
Fluorescent test for skin malignancy.
Arch. of derm. 1964, 90, 4, 411.

6- CABRERA A., JURANDO J., DE LA PAVA S., PICKREN J.W.
Tetracyclin fluorescence of some human tumors.
N.Y. S.J. of med. 1964, 64, 981-984.

7- CERBONNET G.
Methodes et règles de l'examen gynécologique.
Revue du Praticien, 1967, XVll, 4507-4512.

8- CIVATTE J., POIARES BAPTISTA A.
Epithéliomas spino-cellulaires.
Enc. Med. Chir. Derm. 1964, 12750 A.30 1-6.

9- COTTIN S., VERAN P., BODIN G. Mme BODIN G.
Presse Med., 1966, 74, 1363-1366.

10-DEMAY C., GROS H., PONSSOT S., KOURILSKY R.
Cancers et tétracycline.
Ouest med. 1966, 10, 627-645.

11-DONSKY H.J.
Tetracycline fluorescence in squemous cell. carcinoma.
Arch. of derm. 1965, 92, 4, 388-393.

12-DUBUY H.G., SHOWACRE J.L.
Selective localization of tetracycline in mitochondria of living cells.
Science, 1961, 133, 196-197.

13-DUNN A.L., ESKELSON C.D., Mc LEAY J.F., OGBORN R.E.
A biological study of a radioactive product obtained from iodinating tétracycline.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1960, 104, 12-13.

14-DUPUY R.
La gastro-entérologie en 1964.
Revue du Praticien, 1964, XV, 1611.

15-FABIANO M.A.
La cytoscopie en fluorescence dans le diagnostic de tumeurs de la vessie.

J. Urol. Nephrol. (Paris) 1966, 72, 384-389

16-FREUD M. PAULO D.
Composition of tetracycline-induced fluorescence test and exfoliative cytology of gastric content.
The Am. J. of Dig. diseases, 1965, 10, 758.

17-GABOR M.
Fluorescence des urines et pseudoglucosurie après ingestion de tétracycline dans le diagnostic des néoplasmes malins.
Polski Tygodnik Lekarski, 1967, 22, 19, 700-702.

18-GONAZE A. CASTAING J., ROUGAUD M., SALLES M., SANTINI J.J., JOBAR.
La fluorescence induite par les tétracyclines dans les tumeurs intracraniennes.
Neurochirurgie, 1965, 11, 217-224.

19-GOUGEROT H., GIRAUDEAU, PATTE A.
De l'utilité de la lumière de Wood en dermatologie.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1938, 45, 345-350.

20-GROSSMANN.
Cité par Klinger et Katz.

21- HAKKINEN I., HARTIALA K.
Fluorescence of tetracycline in experimental ulcers and regeneration tissue injuries.
Ame. Med. exp. Biol. 1959, 37, 115-117.

22-HAHN PEDERSEN A., DREWES V., JESTING E.
Gastric sediment fluorescence after administration of tetracycline.
Acta Medica Scand. 1963, 174, 643-644.

23-KERTON A.S., BRANDT R., BARASH I., JOHNSON D.
Détection du mélanome oculaire chez le lapin, fluorescence induite par l'anhydro-tétracycline.
Amer. J. Ophtal. 1967, 64, 415-420.

24-KLINGER J., KATZ R.
Tetracycline fluorescence in the diagnosis of gastric carcinoma.
Gastroenterology, 1961, 41, 29-32.

25-LIPKIK M.J.
Rapid fluorescent screening test for skin malignancy.
Arch. of dermat. 1963, 87, 575-583.

26-LOO T.L., TITUS E.D., RALL D.P.
Nature of fluorophore localizing in tetracycline treated mouse tumor.
Science 1957, 126, 253.

27-Mac LEAY J.F., WALSKE B.R.
Tetracycline in tumor.
S. Forum, 1960, 11, 79.

28-Mac LEAY F.J.
The use of systematic tetracycline and ultraviolet detection in cancer detection. A preliminary report. Am. J. of Surgery, 96, 415-419.

29-MARGAROT J., DEVEZE P.
La lumière de Wood en dermatologie.
Annales Derm. Syph. 1929, 10, 581-608.

30-PHILIPS J.W., COBB E.G., RICHARDS V.
Deposition and retention of tetracyclin in cancer.
Am. J. Surgery, 1960, 100, 384-388.

31-RACHLIN, HARROWER.

Degree of fluorescence in the prognosis of malignant tumors.
Amer. J. Diges. Dis. 1967, 12, 593-597.

32-RALL D., LOO T.L., LANE M., KELLY M.G.
Appearance and persistance of fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration.
J. Nat. Cancer Inst. 1957, 19, 79.

33-RALL D., MILCH R.
Bonne localisation of the tetracyclin.
J. Nat. Cancer Inst. 1957, 19, 87-90.

34-RONCHESE F., WALKER B.S., YOUNG R.M.
Reddish-orange fluorescence of necrotic cancerous surface under Wood light.
Arch. of Derm. 1954, 69, 31-42.

35-SANDLOW L.J., NECHELES H.
Tetracycline fluorescence in detecting malignancy.
J.A.M.A. 1964, 189, 363-365.

36-SCHAPOSNIK F., ACEBAL E., SCOCCIA S., TESTI H.
La fluorescence tétracyclinique appliquée au diagnostic du cancer.
Revista clinica Espanola, 1967, 104, 11-13.

37-SHERMAN H.H., CHRYSSANTOU C., SOKOFF M.H., MININBERG C.D., BECKMAN WEINGARTEN M.
Tetracycline fluorescence in the diagnosis of gastric carcinoma.
Gastro enterology, 1963, 45, 84-89.

38-SOCCI M., GHEZZI P., BERNARDINI R., GUIDDI C.
Possibilités et limites du diagnostic histologique des tumeurs malignes, au microscope, à l'aide de la fluorescence induite

par tétracycline, dans le diagnostic des tumeurs malignes.
Minerva Chirurgica, 1964, 19, 779-781.

40-STROHL A., DJOURNO A.
La fluorescence. Précis de physique médicale. 1957, p. 59 et 291-296 (éd. Masson).

41-TOURAINE R., CIVATTE J.
Epithéliomas spino-cellulaires.
Revue du Praticien, 1968, XVlll, 5036-5044.

42-VASSAR P.S., SAUNDERS A.F., CULLING C.F.A.
Tetracycline ultraviolet fluorescence in bladder carcinoma.
Cancer 1964, 17, 1528-1532.

-:-

SOMMAIRE

Pages

I - Généralités 21

1/ Fluorescence et lumière de Wood 21
2/ Fluorescence spontanée des cancers spinocellulaires 22
3/ Fluorescence des cancers cutanés provoquée par la tétracycline (revue de la littérature) 25

II - Expérimentation : Fluorescence provoquée par la transcycline intraveineuse 29

1/ Technique 29
2/ Observations cliniques 29
3/ Expression des résultats 36
4/ Remarques 40

III - Applications extra-dermatologiques de la fluorescence provoquée par les cyclines 41

1/ Travaux initiaux (Rall) 41
2/ Intérêt clinique du test 43
3/ Mécanisme 45
4/ Applications cliniques : 48
- cancers vésicaux
- cancers gastriques

- carcinomes pulmonaires
- tumeurs intracrâniennes
- tumeurs osseuses
- tumeurs oculaires
- tumeurs vaginales et vulvaires

IV - Précisions techniques 61

1/ Microscopie - cytodiagnostic 61
2/ Photographie en lumière de Wood 62
3/ Radiomarcature de la tétracycline 64
4/ Fluorescence des urines après ingestion de tétracycline 65

V - Discussion 67

CONCLUSIONS 69

Bibliographie 73

-:-